

**ZUR METHODE DER
LYMPHKNOTENUNTERSUCHUNG BEIM
BRUSTDRÜSENCARCINOM**

HELMUT KÖNIG

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554617_0061

Aus dem Pathologischen Institut
des Klinikums Ingoldstadt
(Chefarzt: Prof. Dr. C. M. Büsing)

ZUR METHODE DER LYMPHKNOTENUNTERSUCHUNG
BEIM BRUSTDRÜSENCARCINOM

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Helmut König

aus

Pfaffenhofen

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. C. M. Büsing

Mitberichterstatter : Prof. Dr. M. Eder

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 24.02.1987

Gewidmet meiner Frau
und meiner Tochter Ines

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
A. Einleitung	1
B. Voraussetzungen	2
1. Merkmale des Brustdrüsencarcinomes	2
2. Anatomie des Lymphabflusses der Brust- drüse	12
3. Die lymphogene Metastasierung beim Brustdrüsencarcinom	17
4. Axilläre Lymphknotenmetastasen und Prognose	20
5. Axilläre Lymphknotenmetastasen und Therapie	24
6. Axilläre Lymphknoten und Rezidivrate	26
7. Die Bestimmung der axillären Lymph- knoten (Methoden)	27
C. Material und Methoden	31
1. Material	31
2. Methode	32
D. Ergebnisse	35
1. Lokalisation	35
2. Altersverteilung	35
3. Verteilung der Lymphknoten nach Prä- paratgröße	39
4. Anzahl der gefundenen Lymphknoten	41

5. Größe der zusätzlich gefundenen Lymphknoten	46
6. Ergebnisse der Gewebeschnitte	47
7. Zusätzliche mikroskopische Befunde	47
8. Abhängigkeit vom Operateur	48
9. Beeinflussung der Klassifizierung	50
E. Diskussion	51
F. Zusammenfassung	59
G. Abbildungen	61
H. Literaturverzeichnis	67

A Einleitung

In der BRD starben nach amtlichen Angaben im Jahr 1981 12 808 Frauen an Brustkrebs. Damit steht der Brustkrebs mit 17.1 % der insgesamt 75 094 weiblichen Krebstodesfälle an erster Stelle (3).

In fast allen Ländern, so auch in der BRD haben Inzidenz und Sterblichkeit in den letzten Jahren deutlich zugenommen, zwischen 1956 und 1975 um etwa 20 %, das bedeutet jährlich um etwa 1 %. Die Sterbehäufigkeit nimmt bis in höchste Alter zu, wobei jedoch 40 % aller Brustkrebsopfer vor dem 65 Lebensjahr versterben (3).

Wir wollten untersuchen, ob die heute üblichen Methoden zur axillären Lymphknotenuntersuchung beim Brustdrüsen-carcinom im Untersuchungsmaterial eines Instituts für Pathologie an einem Krankenhaus der mittleren Versorgungstufe für eine praxisgerechte und therapeutisch relevante Aussage geeignet sind.

B Voraussetzungen

1. Merkmale des Brustdrüsencarcinoms

Nach heutiger Kenntnis sind für die Prognose eines Brustdrüsencarcinoms folgende Merkmale wichtig:

- 1) Art des Tumors (Histologie)
- 2) Differenzierung (Grading)
- 3) Größe des Tumors
- 4) Axillärer Lymphknotenbefall
- 5) Fernmetastasierung

zu 1) Art des Tumors:

Die heute gebräuchlichen Einteilungsprinzipien stimmen im wesentlichen überein. Gelegentlich ist eine genaue Zuordnung schwierig, wenn wenig differenzierte Carcinome vorliegen, die nicht eindeutig einem bestimmten Typ zugeordnet werden können. Als allgemein gültige Klassifikation gilt heute diejenige der WHO (2) (siehe Tab. 1), die in nicht invasive und invasive Carcinome mit entsprechenden Untergruppen nach dem histologischen Bild unterteilt. Andere Autoren (Böcker (6)) unterscheiden als Hauptgruppen lobuläre und ductale Carcinome mit Untergruppen nach Invasion und histologischen Bild (siehe Tab. 2).

Tab. 1: Klassifikation der Brustdrüsencarcinome
nach WHO (2)

Nicht invasive Carcinome

Intraductales Carcinom

Lobuläres Carcinom in situ

Invasive Carcinome

Invasives ductales Carcinom

Invasives ductales Carcinom mit prädominieren-
der intraductaler Komponente

Invasives lobuläres Carcinom

Mucinöses Carcinom

Medulläres Carcinom

Papilläres Carcinom

Tubuläres Carcinom

Adenoid-cystisches Carcinom

Sekretorisches (juveniles) Carcinom

Apokrines Carcinom

Carcinome mit Metaplasien

a) Plattenepithel-Carcinom

b) Spindelzell-Carcinom

c) Knorpel- und Knochengewebebildendes Carcinom

Mucoepidermoides Carcinom

Carcinosarkom

Carcinom mit Riesenzellbildung

Carcinoid-Tumor

Hellzelliges Carcinom

Carcinom mit choriocarcinomatöser Differenzierung

Morbus Paget der Mamille

Tab. 2.: Klassifikation der Mammacarcinome nach
Böcker (6)

I) Lobuläres Carcinom

a) Carcinoma lobulare in situ

b) Invasives lobuläres Carcinom

Klassische Form und Varianten

II. Duktales Carcinom

a) Ductales Carcinoma in situ, einschließlich des
nicht-invasiven Morbus Paget

b) Invasives duktales Carcinom

1.) Invasiv duktal, nicht weiter spezifiziert

2.) Invasives Komedocarcinom

3.) Invasives cribriformes Carcinom

4.) Medulläres Carcinom

5.) Papilläres Carcinom

6.) Gallertcarcinom

7.) Tubuläres Carcinom

8.) Apocrines Carcinom

9.) Adenoid-cystisches Carcinom

10.) Plattenepithelcarcinom

11.) Carcinome mit seltenen klinischen Manifesta-
tionen oder morphologischen Differenzierun-
gen (inflammatorisches Ca, sekretorisches
(juveniles) Ca, lipidreiches oder glykogen-
reiches Ca, Ca mit metaplastischen Komponenten)

III. Invasives Carcinom von undefinierbarem Typ (dukta-
l oder lobulär)

IV: Mischdifferenzierte Carcinome

V. Carcinome mit präexistenten Tumoren.

zu 2) Differenzierung (Grading):

Das heute bräuchlichste System ist das von Bloom und Richardson (5) empfohlene und erfaßt histologische und cytologische Merkmale. Es unterscheidet drei Malignitätsgrade und berücksichtigt Drüsenbildung, Kernatypien und Mitosen (Tab. 3).

Tab. 3.: Histologischer Malignitätsgrad nach Bloom und Richardson (Grading) (5)

Punktzahl	1	2	3
<u>Kriterium</u>			
Differenzierung glandulär		gemischt	solide/disseminiert
Kernpolymorphie gering		mittelgradig	hochgradig
Mitosezahl	bis 1/HPF	2/HPF	3 und mehr
<u>Graduierung nach Gesamtpunktzahl (Differenzierung + Kernpolymorphie + Mitosezahl)</u>			
Grad I	3-5 Punkte		
Grad II	6-7 Punkte		
Grad III	8-9 Punkte		

zu 3) Ausdehnung des Tumors:

Die Größe des Primärtumors korreliert sowohl mit dem Befall der axillären Lymphknoten als auch mit der Überlebensrate. So fanden Geppert et al. (19), daß bei Tumoren bis zu einem Durchmesser von 2 cm in 27 % der Fälle die axillären Lymphknoten befallen waren, während bei größerem Tumordurchmesser in 75 % der Fälle Metastasen gefunden wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Feig et al. (11) und Say und Donegan (34). Die Größenangabe geht in das TNM-System ein (siehe Tab. 4).

4) Axillärer Lymphknotenbefall:

Der axilläre Lymphknotenbefall ist einer der Hauptindikatoren für die postoperative Therapie und die Prognose und wird im TNM-System berücksichtigt (siehe Tab. 4).

5) Fernmetastasierung:

Auch dieser Faktor ist für die Prognose von Bedeutung und findet deshalb im TNM-System Berücksichtigung. Im Gegensatz zu anderen Tumoren läßt sich aber laut Eder (10) ein einheitliches Fernmetastasierungsmuster beim Brustdrüsencarcinom nicht feststellen. Vielmehr liegt eine Mischung von verschiedenen Metastasierungsmustern vor; es ist aber bisher unklar welche Faktoren hiermit korrelierbar sind.

Für die Festlegung einer optimalen Tumorstrategie und Therapie sind vergleichende Studien notwendig. Voraussetzung dafür ist die genaue Definition und

Beschreibung des Primärtumors, der umgebenden Brustdrüse, des Lymphknotenstatus, sowie der Fernmetastasierung. Hierbei bedient man sich derzeit des TNM-Systems (Tab. 4), ergänzt durch die Angabe über den Grad der Differenzierung des Tumors (Bloom und Richardson, 5). Dabei lassen sich vergleichbare Fallgruppen definieren, wenngleich einige Untersucher der Ansicht sind, daß dies für das vielgestaltige Bild des Brustdrüsencarcinoms völlig unzureichend ist.(7).

Die hier genannte TNM-Beschreibung (37) ist die prätherapeutische klinische Klassifikation. Die für die endgültige Beurteilung verwendete pTNM-Klassifikation unterliegt den gleichen Kriterien wie die TNM-Klassifikation, bezieht sich aber auf die pathologisch-anatomischen Untersuchungen des Operationspräparates. Man muß jedoch klarstellen, daß das p nicht für Pathologie, sondern für "postsurgical" steht, d. h., der Pathologe sieht nur das, was der Chirurg für betrachtenswert hält. Eine Unsicherheit besteht somit zum Beispiel darin, daß der Operateur nicht ausreichend Fettgewebe zur Bestimmung des Lymphknotenstatus aus der Axilla entnimmt. Fisher et al. (15) stellten fest, daß bei Patientinnen, deren axilläre Lymphknoten vom klinischen Bild als negativ eingestuft wurden, diese nach histologischer Aufarbeitung tumorpositiv waren.

Tab. 4.: pTNM-Beschreibung beim Brustdrüsencarcinom (37)

PT - Primärtumor

PTis - Präinvasives Carcinom (Carcinoma in situ)

pT0 Kein Anhalt für einen Primärtumor bei der histologischen Untersuchung des Resektates.

pT1 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2 cm oder weniger ¹

pT1a ohne Fixation an die darunterliegende Pectoralisfascie und/oder an den Muskel

pT1b mit Fixation an die darunterliegende Pectoralisfascie und/oder den Muskel

pT1a und pT1b werden wie folgt unterteilt:

a) Tumor 0,5 cm oder kleiner

b) Tumor größer als 0,5 cm, aber nicht größer als 1 cm

c) Tumor größer als 1 cm, aber nicht größer als 2 cm

pT2 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm ¹

pT2a ohne Fixation an die darunterliegende Pectoralisfascie und/oder an den Muskel

pT2b mit Fixation an die darunterliegende Pectoralisfascie und/oder den Muskel

pT3 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 5 cm ¹

pT3a ohne Fixation an die darunterliegende Pecto-

ralisfascie und/oder den Muskel

pT3b mit Fixation an die darunterliegende Pectoralisfascie und/oder den Muskel

pT4 Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die Brustwand oder die Haut^{2,3}

pT4a Fixation an die Brustwand

pT4b mit Ödem, Infiltration oder Ulceration der Haut der Brust (einschließlich Apfelsinenhaut) oder mit Satellitenmetastasen der gleichen Brust

pT4c beides

PTX Die Ausdehnung der Invasion kann nicht beurteilt werden (zum Beispiel multizentrisches Carcinom, oder wenn das Carcinom nicht vollständig entfernt wurde).

Anmerkungen:

¹ Einziehungen der Haut oder Einziehung der Mamille oder anderen Hautveränderungen außer denjenigen, die unter pT4b aufgeführt sind, können in pT1, pT2 oder pT3 vorkommen, ohne die pTNM-Klassifikation zu beeinflussen.

² Die Brustwand schließt die Rippen, die Interkostalmuskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pectoralismuskulatur.

- 3 Sogenannte entzündliche Carcinome sollten nicht nach p T klassifiziert werden.

PN - Regionäre Lymphknoten:

pN0 Kein Anhalt für Befall regionärer Lymphknoten

pN1 Invasion beweglicher homolateraler axillärer Lymphknoten

pN1a Mikrometastasen 0,2 cm oder weniger in einem oder mehreren Knoten

pN1b Makrometastasen in einem oder mehreren Lymphknoten

(a) Metastase größer als 0,2 cm in 1-3 Lymphknoten (kleiner als 2 cm)

(b) Metastase größer als 0,2 cm in 4 oder mehr Lymphknoten (kleiner als 2 cm)

(c) Metastase erstreckt sich über die Kapsel eines Lymphknotens hinaus (Kapseldurchbruch bei Lymphknoten, kleiner als 2 cm)

(d) positiver Lymphknoten 2 cm oder größer

pN2 Invasion homolateraler axillärer Lymphknoten, die untereinander an andere Strukturen fixiert sind. (Histologisch ausgeprägtes perinoduläres Wachstum in Verbindung zu benachbarten metastatisch befallenen Lymphknoten und/oder Infiltration in benachbarte sonstige Strukturen, wie zum Beispiel Muskulatur oder Gefäße).

pN3 Invasion homolateraler supraclavikulärer
oder infraclavikulärer Lymphknoten. (Invasion
homolateraler Lymphknoten entlang der Arteria
mammaria interna bedingt Zuordnung unter pN3).

pNX Das Ausmaß der Invasion kann nicht beurteilt
werden (Lymphknoten wurden nicht oder unzu-
reichend entfernt).

2 Anatomie des Lymphabflusses der Brustdrüse

Die Bedeutung der axillären Lymphknotenmetastasen ergibt sich aus den normalen anatomischen Verhältnissen des Lymphabflusses der Brustdrüse. Diese sollen hier nur kurz zur Darstellung kommen (siehe Abb. 1).

Man unterscheidet im Bereich der Brustdrüse zwei Lymphgefäßsysteme, die untereinander in enger Beziehung stehen:

1) Den oberflächlichen Plexus areolares, der vor allem die Lymphe der Haut und der Brustwarze ableitet. Die Lymphe dieses Systems wird stets an die tiefen Achsellymphknoten abgegeben (28).

2) Das tiefe Geflecht des Plexus subareolaris, der vor allem die Lymphe des Drüsenkörpers aufnimmt und in die zugehörigen Lymphbahnen weiterleitet (29).

Die Drainage der Lymphe aus dem Bereich der Mammæ nach medial und cranial unterscheidet sich nur graduell von dem in die Axilla. Während sich parasternal durchschnittlich 2 bis 6 Lymphknoten finden, sind es im axillären Bereich zwischen 40 und 60 (29).

Der über die parasternalen Lymphknoten drainierte Anteil der Lymphe ist zwar geringfügig, dennoch aber von Bedeutung, wenn man davon ausgeht, daß ein vermehrter Lymphfluß über mediastinale Lymphbahnen einsetzen könnte, wenn Transportstörungen im Bereich der Axilla (zum Beispiel Metastasen) vorliegen (29).

Über die parasternalen Lymphbahnen können Metastasen auch

auf der anderen Körperseite entstehen (paradoxe Metastasierung), da diese mit den interkostalen und mediastinalen Lymphbahnen anastomosieren. Der Großteil der Lymphe fließt jedoch in die Lnn. supraclaviculares oder direkt in den Truncus jugularis am Venenwinkel (28). Turner et al. (39) haben radioaktiv markiertes Gold in die Lymphbahnen injiziert und konnten anhand ihrer Studien feststellen, daß etwa 75 % des Lymphstroms aus der Brustdrüse in die axillären Lymphknoten fließt.

Im Gegensatz zu dieser anatomischen Einteilung steht die klinische Einteilung nach BERG, der die Axilla nach praktischen und operativen Gesichtspunkten in drei Level einteilt (siehe Abb. 2) (32):

Level 1: Lymphknoten lateral und caudal des M. pectoralis minor

Level 2: Lymphknoten hinter dem M. pectoralis minor

Level 3: Lymphknoten medial und oberhalb des M. pectoralis minor

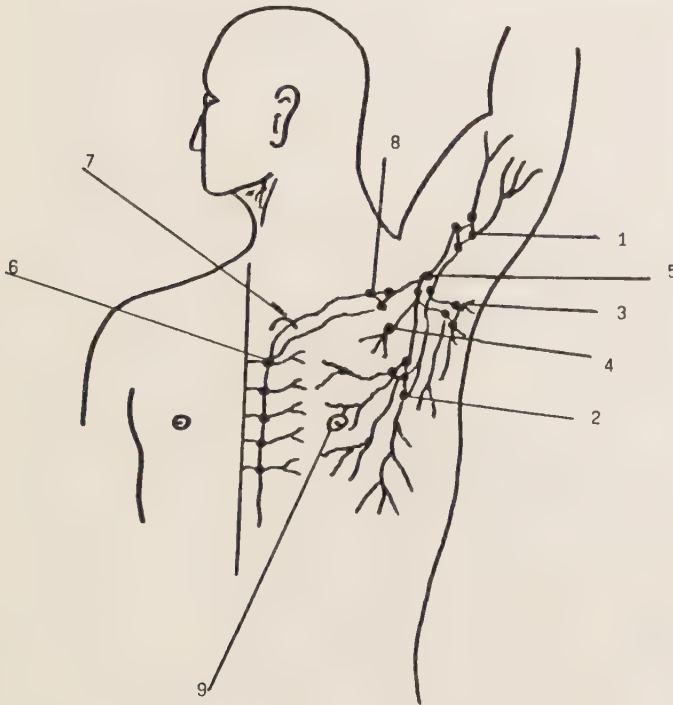
Die intrapectoralen ("Rotter") Lymphknoten werden dem Level 2 hinzugerechnet.

Die heute am meisten angewandte eingeschränkte radikale Mastektomie nach HALSTED beinhaltet die Entfernung der axillären Lymphknoten bis an die Vena axillaris (Level 1 und zum Teil Level 2) (32).

Hinsichtlich der Aussagefähigkeit der Lymphknoten von Level 1 und 2 stellten Smith et al. (36) fest, daß wenn nur Lymphknoten dieser beiden Level zur Untersuchung kamen, in 90 % der Fälle die axillären Lymphknotenmeta-

sen entdeckt wurden. Nur in 10 % der Fälle fanden sich ausschließlich Metastasen in Level 3.

Abb. 1: Lymphbahnen und -knoten im Bereich der Axilla (18)



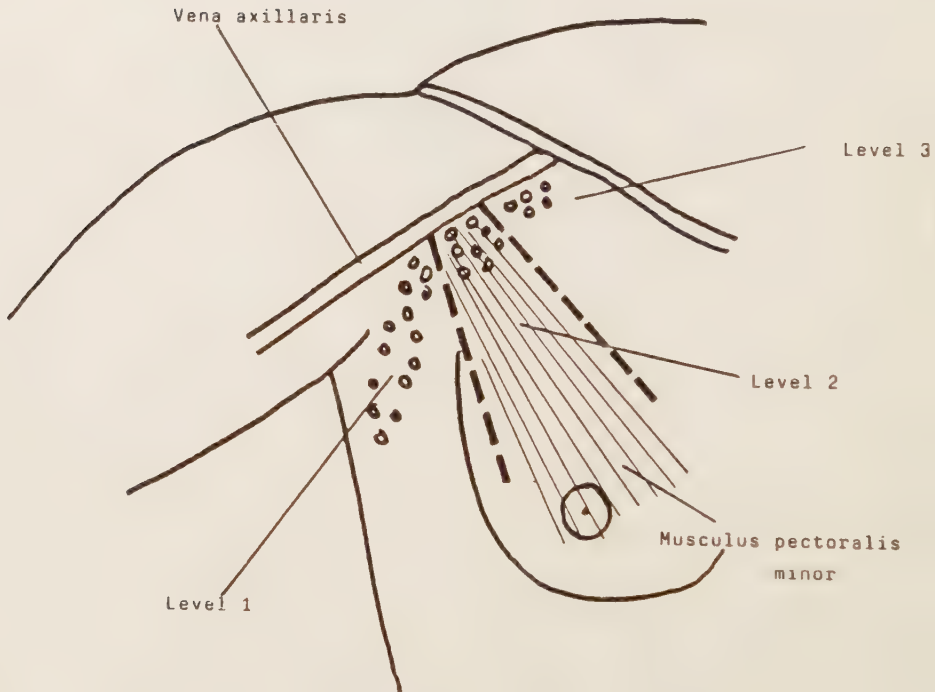
Oberflächliche Lymphknoten:

- 1 Nodi lymphatici axillares laterales
- 2 Nodi lymphatici axillares pectorales
- 3 Nodi lymphatici axillares subscapulares

Tiefe Lymphknoten:

- 4 Nodi lymphatici interpectoriales
- 5 Nodi lymphatici axillares centrales
- 6 Nodi lymphatici parasternales
- 7 Truncus jugularis
- 8 Nodi lymphatici axillares apicales
- 9 Mamille

Abb. 2: Einteilung der Lymphknoten in die
drei Level (32)



3 Die lymphogene Metastasierung beim Brustdrüsencarcinom

Die frühere Auffassung, nach der der Befall der lokoregionären Lymphknoten der erste Schritt einer Fernmetastasierung ist und die Lymphknoten ein Auffangsieb für Tumorzellen darstellen, kann heute nicht mehr als richtig angesehen werden.

So konnte Grundmann (20) im Experiment anhand markierter Tumorzellen feststellen, daß bereits nach 10 Minuten diese den Lymphknoten erreicht haben und nach 2 Stunden die Intermediär- und Medullärsinus weitgehend passiert haben. Auch Kohno et al. (27) konnten im Tierexperiment schon nach 3 Stunden radioaktiv markierte Tumorzellen im Ductus thoracicus feststellen.

Heute ist man der Ansicht, daß eine tumoröse Aussaat in den axillären Lymphknoten als Indikator einer stattgefundenen Metastasierung zu werten ist. Die Tatsache der Metastasierung ist Ausdruck einer nicht, oder nicht mehr funktionierenden allgemeinen tumorgerichteten Abwehrleistung des Körpers. Dieser hat eine Metastasierung zugelassen, die sich im Befall von Lymphknoten spiegelt (23).

Somit sind tumorbefallene axilläre Lymphknoten zwar Ausdruck einer Tumoraussaat, selbst aber nicht Ausgangspunkt von Fernmetastasen. Sie können aber offenbar als Indikator hinsichtlich Therapie, Prognose und Rezidivrate dienen (15).

v. Fournier et al. (17) errechneten anhand von Serienmammographien die Verdoppelungszeiten von Brustdrüsen-

carcinomen und ihrer Metastasen und kamen zum Ergebnis, daß vom Wachstum der ersten malignen Zelle bis zu einem Tumordurchmesser von 2 cm bereits 15-20 Jahre vergangen sind und daß das Auftreten von Metastasen bereits bei einer Primärtumorgroße von 0,5 cm erfolgt. Zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose liegt also in den meisten Fällen bereits eine generalisierte Erkrankung vor, wenngleich Metastasen erst nach einem Zeitraum von bis zu 20 Jahren klinisch manifest werden können.

So ist selbst bei frühzeitigem Erkennen des Primärtumors und der axillären Lymphknotenmetastasen und deren chirurgischer Entfernung mit dem Auftreten von Metastasen zu rechnen. Da beim Brustdrüsencarcinom nicht der Primärtumor, sondern die Metastasierung der limitierende Faktor ist, entschlossen sich manche Operateure bei Tumoren bis zu einem Tumordurchmesser von 2 cm auf eine totale Mastektomie zu verzichten und statt dessen eine Quadrantektomie mit axillärer Lymphknotenausräumung vorzunehmen.

Veronesi et al. (40) konnten hierbei anhand von bisher vorliegenden Ergebnissen nachweisen, daß in diesem Stadium innerhalb der ersten 9 Jahre kein signifikanter Unterschied zwischen Quadrantektomie und Halsted'scher Operation, jeweils mit Nachbarstrahlung hinsichtlich der Überlebensrate und der Rezidivhäufigkeit besteht.

Trotz der heutigen geltenden Ansicht, daß beim Vorliegen von axillären Lymphknotenmetastasen bereits eine allgemeine Metastasierung vorliegt, ist es dennoch unerläßlich, den Lymphknotenstatus durch pathologisch-histologi-

sche Aufarbeitung zu bestimmen, da dieser ein Kriterium für Vergleichstudien darstellt. Durch den klinischen Befund ist eine genaue Bestimmung des Lymphknotenstatus nicht möglich. Fisher et al. (15) zeigten anhand von 641 Patienten, bei denen sie den klinischen und den pathologisch-histologischen Lymphknotenstatus verglichen, daß insgesamt eine Fehlerrate von 33.5 % bestand. Von 355 klinisch tumornegativen Patienten erweisen sich bei pathologisch-histologischer Nachuntersuchung der Lymphknoten 137 (=38.6 %) als tumorpositiv.

Diese Zahlen sollen zeigen, daß es notwendig ist, für einen exakten Lymphknotenstatus das axilläre Fettgewebe operativ zu entfernen und pathologisch-histologisch aufzuarbeiten.

4 Axilläre Lymphknotenmetastasen und Prognose

Hinsichtlich der Prognose beim Brustdrüsencarcinom spielen gemäß klinischer Erfahrung verschiedene Faktoren (Größe des Primärtumors, Lymphknotenstatus, histologischer Typ, Fernmetastasen, Östrogenrezeptoren) eine Rolle, die auch teilweise miteinander zusammenhängen. Den Zusammenhang zwischen Größe des Primärtumors und axillären Lymphknotenmetastasen zeigten Say und Donegan (34) und kamen zu folgendem Ergebnis (Tab. 5).

Tab. 5: Zusammenhang zwischen Größe des Primärtumors
und Anzahl der axillären Lymphknotenmetasen

Größe in cm	Anzahl d. Fälle	%axill.Metast.	Überlebensrate in %	
			5 J.	10 J.
0-1.9	101	32.7	63.6	48.3
2.0-2.9	196	51.0	64.6	40.0
3.0-3.9	210	63.8	46.7	29.1
4.0-5.9	336	68.8	43.3	24.4
6.0-	190	71.1	28.5	17.0

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Feig et al. 1979 (11) und Geppert et al. 1984 (19).

Seitens der Histologie sind Tumoren vom tubulären, medullären, papillären und kolloiden Typ besser zu bewerten als infiltrierende, ductale und lobuläre Carcinome (8). Der wichtigste Faktor bei der Prognose ist jedoch der axilläre Lymphknotenstatus (16). Hierbei kann noch unter-

schieden werden bezüglich des Sitzes der Lymphknoten. So sind Lymphknoten die distal des M. pectoralis minor sitzen als prognostisch schlechter anzusehen, als solche, die in Level 1 oder 2 ihren Sitz haben (vergleiche Abb. 2) (36). Die entscheidende Aussage besitzt die Anzahl der tumorpositiven Lymphknoten.

Bisher wurden die Überlebensraten in drei Kategorien eingeteilt: Alle Lymphknoten tumorfrei, 1-3 tumorpositive Lymphknoten und mehr als drei Lymphknoten mit Metastasen. Dabei kamen Fischer et al. (13) zu folgenden 5-Jahres-Überlebensraten (Tab. 6).

Tab. 6: Relation Lymphknotenbefall- 5 Jahresüberlebensrate

Total	63 %
ohne LK-Befall	79 %
mit LK-Befall	45 %
mit 1-3 befallenen Lymphknoten	62 %
mit 4 und mehr befallenen LK	30 %

Eine neuere Untersuchung von Fisher et al.(16) zeigt, daß diese Einteilung einer weiteren Unterteilung bedarf. Bei Einteilung nach obigem Schema kam man zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Überlebensrate. Bei weiterer Unterteilung der befallenen Lymphknoten zeigt sich jedoch folgendes Bild (siehe Tab. 7).

Tab. 7: 5-Jahresüberlebensrate bei 4 und mehr befallenen Lymphknoten

		5-Jahresüberlebensrate
4-6	befallene LK	54.1 %
7-12	befallene LK	50.0 %
13 und mehr	befallene LK	28.4 %

Hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate von tumorfreien Patienten zeigt sich diese Diskrepanz noch deutlicher (siehe Tab. 8).

Tab. 8: 5-Jahresüberlebensrate von tumorfreien Patienten

post. Lymphknoten	tumorfrei 5-Jahresüberlebens- rate
0	85.4 %
1-3	60.1 %
4 und mehr	30.5 %
4-6	41.9 %
7-12	27.7 %
13 und mehr	16.4 %

Damit zeigt sich die Wichtigkeit einer quantitativen Erfassung und Aufarbeitung der axillären Lymphknoten. An dieser Stelle soll noch kurz auf den Östrogenrezeptorenstatus eingegangen werden, der in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung erlangt hat. Es zeigte sich, daß er einen großen prognostischen Wert besitzt, so daß ihm einige Untersucher einen höheren prognostischen

Wert als dem axillären Lymphknotenstatus einräumten (4). Nach mehrjährigen Beobachtungen stößt diese Interpretation jedoch auf zunehmende Skepsis. So wurde nach 4-jähriger Beobachtung festgestellt, daß der Rezeptorstatus seine initiale prognostische Bedeutung verloren hatte (21). Rich et al. (31) zeigten, daß keine Beziehung zwischen dem Nachweis von Östrogenrezeptoren und dem axillären Lymphknotenstatus besteht. Darüber hinaus ergaben die Untersuchungen von Hilf et al. (24) keine Beziehung zwischen Östrogenrezeptoren und Prognose.

5 Axilläre Lymphknotenmetastasen und Therapie

Zur Standardtherapie des Mammacarcinoms gehören unter anderem die modifizierte radikale Mastektomie nach HALSTED als chirurgische Maßnahme, sowie die hormonelle Therapie bei östrogenrezeptorpositivem Status. Die Rolle, die die axillären Lymphknoten bei der Therapie darstellen, soll anhand des Therapieschemas des Münchner Tumorzentrums dargestellt werden (siehe Tab. 9) (32).

Hier zeigt sich, daß eine Chemotherapie nur bei Patienten mit drei oder weniger befallenen Lymphknoten empfohlen wird, ansonsten ist die Bestrahlung vorzuziehen. Smith et al. (36) geben auf bei Befall von drei und mehr Lymphknoten der Chemotherapie den Vorzug. Nagel (32) sieht es als sinnlos an, bei mehr als zehn tumorös befallenen Lymphknoten noch adjuvant zu therapieren.

Sauer (32) schlägt vor, postoperativ grundsätzlich die regionären Lymphknotenregionen zu bestrahlen und bei Befall der axillären Lymphknoten zusätzlich die Thoraxwand. Die Bestrahlung der Mammaria-interna-Kette unterbleibt, wenn die axillären Lymphknoten negativ sind und der Tumor lokal begrenzt ist.

Bei allen drei Therapieschemata spielt der axilläre Lymphknotenstatus eine wichtige Rolle bei der Wahl des postoperativen Vorgehens.

Tab. 9: Postoperative Behandlung des Mammacarcinoms der Frau nach eingeschränkt radikaler

Operation

Krankheits- stadium	Rezeptor- status	Menopausen- status	Behandlungsmöglichkeiten häufig durchgeführt	mögl. Alternativen
pT1 pN0 M0 lateral	- +	prä und post	Ø Ø	
pT1 pN0 M0 med./zentr.	- +	prä und post	Ø Ø	Radiatio Radiatio
pT2 pN0 M0 lateral	+ und - -	prä post	Ø Ø	Radiatio Radiatio
pT2 pN0 M0 med./zentr.	+ -	post post	Ø Ø	Radiatio Radiatio
pT3 pN0 M0	+ und - -	prä post	Ø oder Radiatio Ø oder Radiatio	
pT4 pN0 Mo	+ und - +	prä post	Radiatio oder Ø Radiatio oder Ø Radiatio oder Ø	
pT1 - 3a pN1 (= 3 LK) M0	- +	prä post	Radiatio Radiatio Radiatio	Radiatio Radiatio 6 x CMF
pT1-3a-pN1-2	+ und - -	prä post	Radiatio Radiatio	6 x CMF + TAM 6 x AC oder 6 x CMF 6 x AC oder 3 x CMF
	+	post	Radiatio	6 x AC + TAM oder 6xCMF+TAM

6 Axilläre Lymphknoten und Rezidivrate

Fisher et al. (12) untersuchten den Einfluß der axillären Lymphknoten beim radikal operierten Mammacarcinom. Das erhaltene Ergebnis zeigt die Tabelle 10.

Tab. 10: Beziehung axilläre Lymphknotenmetastasen und Rezidivrate

Axillabefall (histologisch gesichert)	Rezidivrate in %		
	1.5 J.	5.J	10 J.
LK negativ	5	18	24
LK positiv (gesamt)	33	65	76
1-3LK positiv	13	50	64
4 und mehr LK positiv	52	79	86
alle Patienten	17	40	50

Es zeigt sich, daß bei negativen Lymphknoten nach 10 Jahren nur knapp ein Viertel der Patienten ein Rezidiv erleiden, bei positiven Lymphknoten jedoch mehr als drei Viertel, wobei die Häufigkeit der Rezidive mit der Häufigkeit der positiven axillären Lymphknoten ansteigt.

7. Die Bestimmung der axillären Lymphknoten (Methoden)

Zur Bestimmung des axillären Lymphknotenstatus wird in den meisten Pathologischen Instituten folgende

Arbeitsweise angewandt:

Das axilläre Fettgewebe wird vom Untersucher in lamellierende Schnitte gelegt und durch Palpieren auf Lymphknoten untersucht. Diese werden entnommen, in Paraffin eingebettet, geschnitten und gefärbt. Diese Methode wird auch im Pathologischen Institut des Klinikums Ingolstadt angewandt. Die Ausbeute bei diesem Verfahren hängt von der Sorgfalt des Untersuchers ab. Um das Auffinden der Lymphknoten zu erleichtern wurden Methoden entwickelt um eine bessere Ausbeute zu erlangen. Einige Methoden seien hier kurz erwähnt.

7.1. Pikrinsäure-Markierung (1)

Das Fettgewebe wird in einem pikrinsäurehaltigem Milieu ((Bouinsche Lösung) fixiert. Hierbei färben sich die Lymphknoten intensiver als das umgebende Fettgewebe an und können leichter entnommen werden.

7.2 Aufhellungsmethode (1)

Nach Formalinfixierung wird das Fettgewebe durch Behandlung mit Wintergrünöl und Xylol (nach Spalteholz) aufgehellt, wobei sich die Lymphknoten als ovale oder runde Einschlüsse abheben.

7.3. Clearing Methode nach Haagensen (1)

Das Material wird für je 24 Stunden in aufsteigende Alkoholreihen von 80 - 85 - 95 % gelegt, danach in 100 % Alkohol und Zedernöl für 24 Stunden und mehr. Dieses Verfahren dauert zirka eine Woche, es wird jedoch eine gute Darstellung und eine hohe Ausbeute an axillären Lymphknoten erzielt.

7.4. Entfettungsmethode nach Durkin (9)

Hierbei wird das gewaschene Material eine Stunde bei 60 Grad in Formalin mit Hilfe eines Mixers geschüttelt. Das Gewebe wird über Nacht in Formalin belassen, um eine gründliche Fixation zu erreichen. Dann wird es zweimal in 95 %-igen Alkohol für jeweils eine Stunde im Mixer geschüttelt. Darauf schliessen sich mindestens zwei Bäder in 100 %-igen Alkohol an. Anschließend kommt das Präparat in Zedernholzöl, welches Wasser und Fette aus dem Gewebe verdrängt, so daß das Gewebe transparent wird. Diese Methode ist angelehnt an diejenige von Haagensen (siehe Punkt 7.3), hat aber den Vorteil, daß die Zeit von ungefähr einer Woche auf 24 Stunden verkürzt wird.

Eine optimale Ausbeutung an Lymphknoten ist wünschenswert, um eine optimale postoperative Versorgung zu gewährleisten. Um eine Aussage darüber zu machen, ob Lymphknotenmetastasen vorhanden sind, bedarf es nur einer kleinen Anzahl (3-5) von Lymphknoten (14). Eine

quantitative Aussage ist aber erst möglich, wenn mindestens zehn Lymphknoten zur Untersuchung kommen. Sollte diese Zahl nicht erreicht werden, so ist zu prüfen, ob die operative Ausräumung nicht ausreichend erfolgte, oder ob bei der anschließenden histologischen Aufarbeitung nicht mit der gebotenen Sorgfalt vorgegangen wurde (35). Bei einer geringeren Anzahl ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, daß ein Patient in eine falsche Behandlungsgruppe eingestuft wird (15). Fisher et al. (16) unterteilten Patienten mit mehr als vier positiven Lymphknoten in weitere Untergruppen. Nimmt man diese Untersuchungen zur Grundlage des axillären Lymphknotenstatus, so reichen auch zehn Lymphknoten nicht mehr aus.

Um einen genauen Lymphknotenstatus zu erheben, ist nicht nur eine möglichst große Anzahl an Lymphknoten erforderlich, sondern auch eine genaue histologische Aufarbeitung. Huhn (1) empfiehlt bei einem Lymphknoten 20-100 Stufenschnitte anzufertigen, diese Zahl läßt sich jedoch praktisch nicht ausführen. Gebräuchlich sind heute drei Schnitte in drei Ebenen um occulte Metastasen aufzudecken (1). Laut pTNM-System (37) spricht man ab einer Größe von 0,2 cm von einer Makrometastase, bei kleiner als 0,2 cm von einer Mikrometastase. Fisher et al. (16) stellten fest, daß Patienten mit Mikrometastasen eine ähnliche Überlebens- und Rezidivrate aufweisen, als jene ohne Lymphknotenmetastasen. Es gibt jedoch

Untersucher (Grundmann (26)), die bereits bei Sinuscarcinose von einer Metastase sprechen, da sie davon ausgehen, daß irgendwo im Lymphknoten bereits eine Metastase vorliegt.

C. Material und Methoden

1. Material

Es wurden insgesamt 67 Präparate von axillären Fettgewebe untersucht, die ausschließlich aus dem Institut für Pathologie, Klinikum Ingolstadt stammen. Das Material wurde vor Entfettung vom Untersucher in lamellierende Schnitte gelegt und auf Lymphknoten untersucht. Bei Serie A wurden diese gefundenen Lymphknoten nur teilweise vollständig entnommen, bei größeren Lymphknoten wurde davon nur ein Teil entnommen. Das Gewebe wurde vor Entfettung nochmals durchpalpiert und etwaig vorhandene Lymphknotenreste entfernt. Wurden nach Entfettung noch angeschnittene Lymphknotenreste sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch gefunden, so wurden diese nicht verwendet. Bei Serie B wurden vom Untersucher vor Entfettung sämtliche Lymphknoten im Ganzen entfernt.

2. Methode

Zur Entfettung wurde ein Gewebe-Schnelleinbettungsautomat der Firma PSI, Typ Nr. 1.411.00 verwendet, bestehend aus neun Gefäßen. Ein Gefäß faßte 1.1 Liter Aceton. Bei jedem dieser Gefäße konnte die Temperatur des Acetons einzeln gesteuert werden. Es standen maximal drei voneinander getrennte Käfige zur Verfügung, in die Gewebe gebracht werden konnte. Ein Käfig konnte das Acetonbad in 15-minütigen-Abstand bis zu 24 Stunden wechseln. Da die Maschendichte der Käfige relativ groß war, wurde das zu untersuchende Gewebe in Baumwollgaze gewickelt und erst dann in die Käfige gelegt. Dadurch wurde verhindert, das feine Gewebeteilchen verloren gingen. Das anfängliche Problem bestand darin, die optimale Temperatur und Zeitdauer pro Gefäß, sowie die Anzahl der Gefäße herauszufinden. Hierzu wurden verschiedene Versuchsserien gestartet, bei denen die Temperatur 20, 30 oder 40 Grad C betrug. Eine höhere Temperatur wurde nicht gewählt, da sich durch den niedrigen Siedepunkt von Aceton (56,2 Grad C) (25) zuviel verflüchtigt hätte, was auf die Dauer auch zu stärkerer Geruchsbelästigung für das Personal geführt hätte. Die Präparate wurden bei diesen Temperaturen jeweils für die Dauer von 30, 60, 120 und 150 Minuten, sowie

für 12 Stunden in einem Acetonbad belassen. Es wurde hierbei Fettgewebe von annähernd gleicher Größe verwendet. Das Gewebe wurde solange nacheinander in Acetonbäder gegeben, bis das Aceton klar blieb. Das Ergebnis hinsichtlich der Temperatur war bei 30 und 40 Grad C gleich, so daß wegen der geringeren Verdampfung als Temperatur 30 Grad C gewählt wurde. Der Verlust durch Verdampfung war weniger als drei Prozent. Das Gewebe war durchweg nach drei Acetonbädern vollständig entfettet, bei einigen Präparaten bereits nach zwei Bädern, so daß ein Präparat in drei aufeinanderfolgende Acetonbäder gebracht wurde. Bezüglich der Verweildauer eines Präparates erweist sich eine Zeit von 60 Minuten als ausreichend, da sich auch bei Zeiten von 120, 150 Minuten und 12 Stunden kein besseres Ergebnis erzielen lies.

So wurde für die Serien A und B pro Präparat eine Zeitdauer von 60 Minuten bei 30 Grad C in drei aufeinanderfolgenden Acetonbädern gewählt.

Die Präparate wurden anschließend entommen, visuell und manuell auf Lymphknoten untersucht. Diese wurden entnommen, in Paraffin eingebettet und mindestens drei histologische Schnitte angefertigt. Diese Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin angefärbt und mikroskopisch auf Metastasen untersucht. Hierbei wurden auch Mikrometastasen als Metastasen gezählt.

Bei Serie B wurde nach Entfettung und Entnahme der Lymphknoten ein Teil des verbliebenen entfetteten Gewebes in Paraffin eingebettet, gefärbt und auf verbliebene Restlymphknoten untersucht.

D Ergebnisse

Eine Übersicht über alle untersuchten Präparate gibt die Tabelle 11, wobei die Nummern 1-25 zur Serie A und die Nummern 26-67 zur Serie B zählen. Hieraus sind für jedes Präparat die laufende Nummer, die Präparatnummer, die Tumorart, die Seitenlokalisation des Tumors, das Alter der jeweiligen Patientin, die Größe des untersuchten Materials, sowie der Lymphknoten-status vor und nach Entfettung zu ersehen.

1 Lokalisation

Hinsichtlich der Seitenlokalisation läßt sich sagen, daß keine Seite bevorzugt befallen war. Die genauen Zahlen lassen sich der folgenden Tabelle 12 entnehmen.

Tab. 12: Seitenlokalisation der Präparate in Absolut- und %-Zahlen

Zahl der Fälle		links		rechts		keine Angaben	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
Serie A	25	13	52	11	44	1	4
Serie B	42	21	50	19	45.2	2	4.8

2 Altersverteilung

Tab. 13: Altersverteilung der Patientinnen in Absolut- und %-Zahlen

Zahl		bis 49 J.		50-59 J.		60-69J.		älter als 70J	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Serie A	25	3	12	7	28	9	36	6	24
Serie B	42	10	23.8	10	23.8	9	21.4	13	31.0

Tab. 11: Übersicht über sämtliche Präparate der Serie A (Nr.1-25) und Serie B (Nr.26-67)

lfd.Nr.	Präp.Nr.	Carcinomtyp	Lokali- sation	Größe cm ₂	Alter	LK gesamt.	bei dav.pos.	Palp.	LK zusätzlich. gesamt. dav.pos.	LK insgesamt gesamt. dav. pos.
1	2866/83	Brustdrüsenca.	li	30	31	6	3	-	-	6 3
2	2960/83	Brustdrüsenca.	re	16	77	3	-	-	-	3
3	3136/83	solides Ca.	li	45	78	5	2	3	-	8
4	4014/83	ductales Ca.	re	150	57	6	5	4	2	10 7
5	4260/83	lobuläres Ca.	re	30	69	-	-	-	-	-
6	5046/83	invas.lob.Ca.	re	100	77	4	-	3	-	7
7	5053/83	mittelgr.diff.Ca.	li	63	72	6	4	2	1	8 5
8	5125/83	mittelgr.diff.Ca.	li	240	74	2	-	-	-	2
9	5189/83	Milchgangesca.	re	37.5	50	10	-	1	-	11
10	5390/83	cribriformes Ca.	li	90	60	7	3	1	1	8 4
11	5523/83	solides Ca.	?	200	46	10	3	-	-	10 3
12	5990/83	Brustdrüsenca.	re	75	58	10	9	-	-	10 9
13	5997/83	Brustdrüsenca.	li	75	58	7	-	-	-	7
14	6325/83	solides Ca.	re	180	64	9	-	-	-	9
15	7308/83	solides Ca.	li	127.5	63	8	8	4	3	12 11
16	7466/83	solides Ca.	li	135	49	3	1	1 ⁺	-	4 1
17	7663/83	sol.pap.Adenoca.	li	40	71	7	4	1	1	8 5
18	8353/83	sol.medull.Ca.	li	320	69	9	1	-	-	9
19	8353/83	sol.medull.Ca.	li	62.5	69	9	-	-	-	9
20	9005/83	solides Ca.	re	120	67	5	2	2	-	7 2
21	9841/83	medulläres Ca.	re	168	50	9	8	3	1	12 9
22	10810/83	szirröses Ca.	li	30	58	6	2	-	-	6 2

Tab. 11: Fortsetzung

lfd.Nr.	Präp.Nr.	Carcinomtyp	Lokali- sation	Größe cm ²	Alter	LK bei gesamt.	Palp. dav.pos	LK zusätzl. gesamt.	LK pos.gesamt.	LK insgesamt dav.pos.
23	11665/83	Brustdrüsenca.	re	44	65	4	-	-	4	-
24	11981/83	mittelgr.diff.Ca.	li	108	69	5	-	-	5	-
25	11982/83	mittelgr.diff.Ca.	re	30	43	-	-	+	-	-
26	14561/83	sol.med.Ca.	?	13	67	4	-	-	4	-
27	16013/83	solides Ca.	li	31.5	70	2	-	-	2	-
28	17300/83	sol.Ca. duct.Typ	re	280	52	-	-	-	-	-
29	18592/83	mittelgr.diff.Ca.	li	40	47	3	-	-	3	-
30	18613/83	mittelgr.diff.Ca.	re	6.75	50	1	-	-	1	-
31	18614/83	mittelgr.diff.Ca.	re	420	50	10	1	-	10	1
32	18853/83	solides Ca.	re	40	77	1	-	-	1	-
33	12914/83	solides Ca.	re	?	50	6	-	5 ⁺⁺	22	-
34	16016/83	solides Ca.	li	30	70	7	7	2	9	8
35	17164/83	medull.sol. Ca.	re	15	42	12	-	1	13	-
36	17835/83	ductales Ca.	re	105	72	5	5	-	5	5
37	17892/83	sol.Ca.duct.Typ	li	30	48	4	2	2	6	4
38	340/84	mittelgr. Diff.Ca	re	90	47	1	-	-	1	-
39	3510/84	medulläres Ca.	li	138	63	4	-	-	4	-
40	4252/84	invasiv.duct.Ca.	li	25	37	7	-	1	8	-
41	4344/84	infiltr.duct.Ca.	re	10	45	4	-	1	5	-
42	5140/84	mittelgr.diff.Ca.	re	15	89	-	-	-	-	-
43	5179/84	mittelgr.diff.Ca	re	54	69	7	-	1	8	-
44	5384/84	sol.infiltr.Ca	li	250	64	5	2	-	5	2
45	5420/84	mittelgr.diff.Ca	li	4.5	48	-	-	1	1	1
46	5684/84	wenig diff.Ca.	re	48	62	-	-	+	-	-

Tab. 11: Fortsetzung

lfd.Nr.	Präp.Nr.	Carcinomtyp	Lokali- sation	Größe cm	Alter	LK bei gesamt	Palp. dav.	LK zusätzl. gesamt	LK insgesamt dav. pos.
47	5753/83	invasiv.duct.Ca.	re	75	48	10	-	-	10
48	6081/83	solides Ca.	li	240	71	3	1	-	3
49	5100/84	gut diff.Ca.	li	85	72	13	-	-	13
50	6285/84	wenig diff.Ca.	li	160	40	12	-	-	12
51	6286/84	mittelgr. diff.Ca.	re	330	51	27	3	++	27
52	6287/84	multif.duct.Ca.	li	90	77	7	-	++	7
53	6404/84	wenig diff.Ca.	li	180	57	24	10	-	24
54	6625/84	keine Angaben	?	50	67	7	-	2	9
55	6874/84	solidesCa.duct.Typ	li	135	75	15	-	-	15
56	7126/84	invas.mittelgr.diff.Ca	li	200	75	7	-	-	7
57	9227/84	wenig.diff.Ca.	li	128	57	10	1	++	10
58	9790/84	solides Ca.	li	360	73	9	9	-	9
59	7691/84	mittelgr.diff.Ca.	li	38,5	79	4	-	-	4
60	11570/84	invas.lob.Ca.	re	60	67	13	3	1	14
61	11804/84	medull. Ca.	re	192	71	6	-	3	9
62	12676/84	Plattenepithelca.	re	180	62	4	-	1++	5
63	12813/84	wenig diff.Adenoca.li	li	240	48	4	-	3	7
64	13490/84	gut diff.Ca.	re	50	56	4	1	-	4
65	13740/84	mittelgr.diff.Ca.	li	192	65	8	2	-	8
66	16313/84	intraduct. Ca.	li	162	50	7	4	6	13
67	17084/84	gut diff. duct.Ca.	re	64	54	1	-	-	1

+ Drüsenkörper

++ im Gewebeschnitt ein negativer Lymphknoten.

3. Verteilung der Lymphknoten nach Präparatgröße

Die Größe wird in cm^3 angegeben und wurde nach den Maßen berechnet, die in der primären makroskopischen Beurteilung im Untersuchungsbefund für das jeweilige axilläre Fettgewebe angegeben wurde. Diese Berechnung kann nicht als genau bezeichnet werden und soll nur einen ungefähren Überblick über die Beziehung Größe des axillären Fettgewebes und Lymphknotenstatus geben.

Tab. 14: Beziehung Gewebegröße-Lymphknotenstatus

Gewebegröße bis 50 51-100 101-150 151-200 201-250 =250
in cm^3

Serie A

Zahl der Fälle	9	6	5	3	1	1
LK n. Palpation	41	43	27	28	2	9
dav. pos.	11	16	16	11	-	1
LK. N. Entfett.	5	6	11	3	-	-
dav. pos.	1	2	5	1	-	-
% zusätzl. gesamt	12.2	14.0	10.7	10.7	-	-
% zusätzl. pos.	9.1	12.5	31.3	9.1	-	-
Durchschn. LK pro Fall	5.1	8.1	7.6	10.1	2.0	9.0

Serie B

Zahl der Fälle	16	7	4	7	3	4
LK n. Palpation	60	52	34	68	12	46
dav. pos.	10	3	6	16	3	13
LK n. Entfett.	15	4	-	11	3	-
dav. pos.	3	1	-	-	-	-
% zusätzl. gesamt	25.0	7.7	-	16.2	25.0	-
% zusätzl. pos.	30.0	33.3	-	-	-	-
Durschn. LK pro Fall	4.7	8.0	8.5	11.3	5.0	11.5

Aus dieser Übersicht (Tab. 14) geht hervor, daß der Großteil der gefundenen Lymphknoten nicht wie man vermuten möchte aus den großen Fettgewebspräparaten, sondern aus den mittleren Größen ($51-200 \text{ cm}^3$) stammt. Erstaunlich ist auch die Anzahl der zusätzlich gefundenen Lymphknoten in der Größe bis 50 cm^3 , wenn man bedenkt, daß dies einer maximalen Größe von $5 \times 5 \times 2 \text{ cm}$ entspricht und man annehmen kann, daß diese Größe palpatorisch gut zu untersuchen ist. Innerhalb dieser Größenklasse wurden zusätzlich in Serie A 12.2 % mehr Lymphknoten und in der Serie B sogar 25.0 % mehr Lymphknoten gefunden. Die Zahl der positiven Lymphknoten nahm dabei in Serie A um 9.1 % und in der Serie B um 30.0 % zu.

4. Anzahl der gefundenen Lymphknoten

Einen Überblick über die Ergebnisse vermitteln die Abbildungen 3 und 4 und die Tabelle 15.

Serie A

Ingesamt wurden in Serie A 150 Lymphknoten durch Palpation gefunden. Die gefundenen Lymphknoten reichen von 0-10 pro Präparat. Durchschnittlich wurden 6 pro Präparat gefunden. Durch Entfettung wurden 25 zusätzliche Lymphknoten gefunden, zwischen 0- 4 pro Präparat was einer durchschnittlichen Zahl von einem Lymphknoten pro Präparat entspricht (=16.7 %).

Davon waren bei Palpation 55 positiv, die Spannweite pro Präparat lag zwischen 0- 9, dies entspricht einer durchschnittlichen Zahl von 2.2 pro Präparat. Bei Entfettung wurden nochmals zusätzlich 9 positive Lymphknoten gefunden, wodurch die durchschnittliche Zahl der positiven Lymphknoten pro Fall von 2.2 auf 2.6 gehoben wurde. Die geforderte Zahl von mindestens 10 Lymphknoten (35) konnte nur in 3 (=12 %) Fällen vor Entfettung und nach Entfettung in 6 (=24 %) Fällen erreicht werden.

Serie B

In Serie B wurden durch Palpation 278 Lymphknoten gefunden, die Spannweite lag zwischen 0 - 27 Lymphknoten. Die durchschnittliche Zahl pro Präparat war 6.6 Lymphknoten.

Durch Entfettung wurden zusätzlich 31 Lymphknoten gefunden, die durchschnittliche Zahl stieg dadurch von 6.6 auf 7.3 Lymphknoten pro Präparat, was einer Zunahme von 11,1 % entspricht. Die Anzahl der positiven Lymphknoten war bei Palpation 51, die Spannweite lag hierbei zwischen 0 - 10. Durch Entfettung wurden nur 4 zusätzliche positive Lymphknoten gefunden.

Die Zahl von 10 oder mehr Lymphknoten pro Präparat wurden bei Serie B in 10 Fällen (=23.8 %) vor Entfettung und in 12 Fällen (=28.6 %) nach Entfettung erreicht (siehe Tab. 16).

Tab. 16: Anzahl der Fälle mit 10 und mehr Lymphknoten

Gesamtzahl der Fälle		mehr als 10 LK vor Entfettung		mehr als 10 LK nach Entfettung	
		abs.	%	abs.	%
Serie A	25	3	12	6	24
Serie B	42	10	23.8	12	28.6

Bei insgesamt 25 Fällen in Serie A konnten bei 14 (=56 %) positive Lymphknoten gefunden werden.

In Serie B wurden bei insgesamt 42 Fällen bei 15 (= 35,7 %) positive Lymphknoten nachgewiesen. Hierin ist ein Fall enthalten, der vor Entfettung als Lymphknoten negativ galt und bei dem nach Entfettung ein positiver Lymphknoten gefunden wurde.

Abb. 3: Graphik der gefundenen Lymphknoten der Serie A

oberhalb der Nulllinie: insgesamt gefundene Lymphknoten
unterhalb der Nulllinie: davon positive Lymphknoten

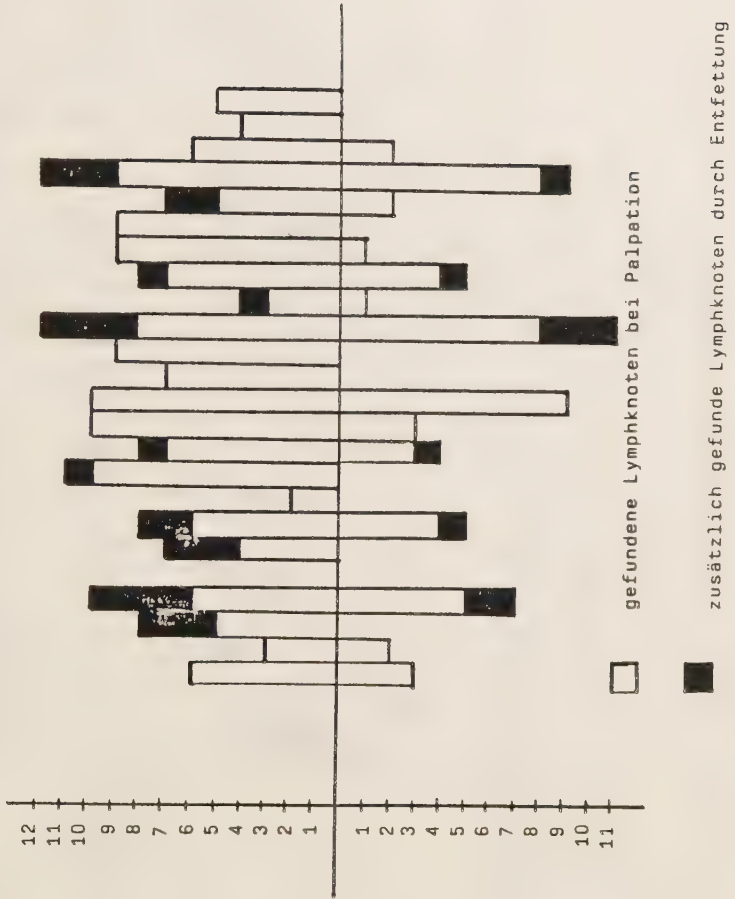


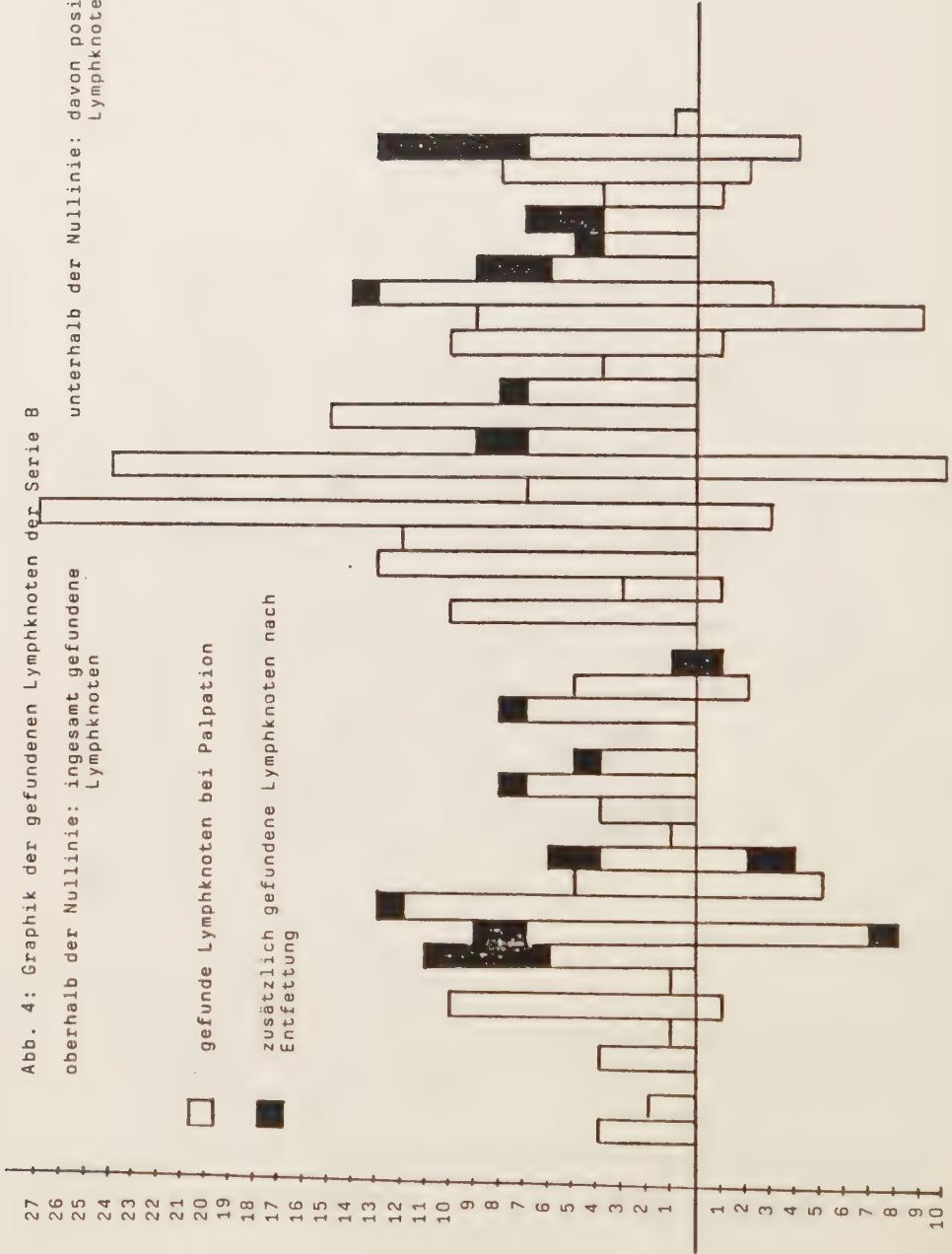
Abb. 4: Graphik der gefundenen Lymphknoten der Serie B

oberhalb der Nulllinie: insgesamt gefundene Lymphknoten

unterhalb der Nulllinie: davon positive Lymphknoten

□ gefunde Lymphknoten bei Palpation

■ zusätzlich gefundene Lymphknoten nach Entfettung



Tab. 15: Übersicht über die gefundenen Lymphknoten

	Serie A	Serie B
Zahl der Fälle	25	42
Lymphknoten bei Palpation	150	278
durchschnittlich	6	6.6
davon positiv	55	51
durchschnittlich	2.2	1.2
Lymphknoten bei Entfettung	25	31
durchschnittlich	1	0.7
davon positiv	9	4
durchschnittlich	0.36	0,1
Zunahme der Lymphknoten nach Entfettung		
gesamt	16.7 %	11.1 %
positiv	16.4 %	7.8 %
Gesamtzahl Lymphknoten		
Palpation + Entfettung	175	309
durchschnittlich	7	7.3
davon positiv	64	55
durschnittschlich	2.6	1.3
Anzahl der Fälle mit positiven Lymphknoten		
bei Palpation	14 (= 56%)	14 (=33.3 %)
bei Palpation und Entfettung	14 (= 56 %)	15 (=35.7 %)

5. Größe der zusätzlich gefundenen Lymphknoten

Die Größe der zusätzlich gefundenen Lymphknoten wurde anhand des maximalen Durchmessers im histologischen Präparat bestimmt.

Der größte Durchmesser in Serie A, wie in Serie B war 10 mm. Der kleinste Durchmesser in Serie A betrug 1.5 mm, in Serie B 1 mm. Bei den positiven Lymphknoten lag in Serie A der größte Durchmesser bei 5.5 mm, in Serie B bei 3 mm. Einen Überblick über die maximalen Durchmesser zeigt die Tabelle 17.

Tab. 17: Maximale Durchmesser der gefundenen Lymphknoten

max. Ø in mm	Serie A		Serie B	
	neg. Lk	pos. LK	neg. LK	pos. LK
1	-	-	-	2
1.5	-	2	-	-
2	5	3	1	1
3	5	2	3	1
3.5	1	-	2	1
4	2	1	4	-
4.5	1	-	2	-
5	-	-	9	-
5.5	-	1	-	-
6	1	-	3	-
10	1	-	2	-

6. Ergebnisse der Gewebsschnitte

Wie bereits ausgeführt, wurden bei sämtlichen Präparaten der Serie B nach Entfettung und Entnahme der Lymphknoten vom verbleibenden Gewebe noch zusätzlich Gewebeschnitte durchgeführt. Dabei sollte festgestellt werden, ob selbst nach Palpation noch zusätzliche, vom Untersucher nicht entdeckte Lymphknoten vorhanden waren.

In den Präparaten mit der laufenden Nummer 33, 51, 52, 57 und 62 (siehe Tab. 11) fand sich noch je ein Lymphknoten. Diese zusätzlichen fünf Lymphknoten waren sämtlich tumorfrei und beeinflussten weder die Prognose, noch das weitere therapeutische Vorgehen. Ebenso wenig beeinflussten sie die Zahl der Fälle hinsichtlich mehr oder weniger zehn Lymphknoten.

7. Zusätzliche mikroskopisch Befunde

In drei Präparaten (lfd. Nr. 16., 24 und 44) fanden sich sogenannte drüsige Strukturen (Abb. 9), die differentialdiagnostisch eventuell an die Metastase eines hochdifferenzierten Adenocarcinom und bei klinisch unverdächtigen Brustdrüsen an ein okkultes Carcinom denken lassen können (1), im allgemeinen aber vom histologischen Bild her von einem Carcinom zu unterscheiden sind. Bei diesen drüsigen Einschlüssen handelt es sich sehr wahrscheinlich um dysontogenetische Heterotopien axillärer Schweißdrüsen oder um rudimentäre Drüsen-

gewebe der Mamma aus dem Gebiet der Milchleiste (1).

8. Abhängigkeit vom Operateur

Die zur Untersuchung gekommenen Lymphknoten stammten von sieben verschiedenen Operateuren. Da im allgemeinen eine Mindestzahl von zehn Lymphknoten zur Untersuchung gefordert wird, ansonsten ein Fehler beim Chirurgen oder beim Untersucher vorliegt (35) wurde untersucht, wie die einzelnen Operateure zum Ergebnis beigetragen haben, da in nur 18 von 67 Fällen (=26.9 %) die Forderung nach mindestens zehn Lymphknoten erfüllt wurde. Eine Übersicht über die einzelnen Operateure gibt die Tabelle 18.

Es zeigte sich, daß kein Operateur die geforderte Anzahl erreichte. Bei den Operateuren C, D und F konnte zwar im Durchschnitt die geforderte Zahl nahezu erreicht werden, jedoch trugen hierbei hohe Zahlen bei einzelnen Präparaten zu diesem Ergebnis bei. So wurden im Fall der Operateure C und D nur in einem Drittel der Fälle zehn oder mehr Lymphknoten gefunden, im Fall des Operateurs F nur in 43 %. Die Zahlen der Operateure E und G kann man auf Grund der geringen Präparatanzahl nicht miteinbeziehen. Operateur A erreichte nur in einem Fall die geforderte Mindestanzahl und Operateur B in vier Fällen.

Es zeigt sich auch bei dieser geringen Anzahl von Präparaten, daß die Anzahl der positiven Lymphknoten mit der Anzahl der insgesamt gefundenen Lymphknoten an-

steigt. So waren bei den Operateuren A und B im Durchschnitt 0,9 beziehungsweise 0,8 Lymphknoten pro Präparat positiv, während bei den Operateuren C und F pro Präparat durchschnittlich 3,2 beziehungsweise 4,1 positive Lymphknoten gefunden wurden. Dies deckt sich mit Untersuchungen, die Fisher et al. 1970 (14) und 1981 (15) gemacht hatten.

Tab. 18: Ausbeute der einzelnen Operateure

Operateur	Fälle- zahl	LK gesamt	$\bar{x}$	dav. pos. $\bar{x}$	Fallzahl mehr als 10 LK
A	16	59	3.7	14	0.9 1(=6.3 %)
B	18	113	6.3	14	0.8 4(=22.2 %)
C	9	86	9.6	29	3.2 3(=33.3 %)
D	12	116	9.7	13	1.1 4(=33.3 %)
E	3	30	10	14	4.7 2(=66.7 %)
F	7	60	8.6	29	4.1 3(=42.9 %)
G	2	14	7	3	1.5 1(= 50 %)

9. Beeinflussung der Klassifizierung

Nur drei der insgesamt 67 Fälle wären nach Entfettung anders klassifiziert worden (Nr. 10 der Serie A und Nr. 37 und 45 der Serie B). Bei Fall Nr. 10 waren vor Entfettung drei Lymphknoten positiv, nach Entfettung kam ein weiterer hinzu; bei Fall Nr. 37 waren vor Entfettung zwei Lymphknoten nach Entfettung vier Lymphknoten positiv.

Bei beiden Fällen wäre die Therapie nach Münchner Therapieschema (32) nicht beeinflusst worden. Die 5-Jahresüberlebensrate wäre nach Fisher et al.

(13) folgende: Beide Patientinnen wären statt in einer Gruppe mit einer Überlebensrate von 62 % in einer Gruppe mit einer Überlebensrate von 30 %. Bei Fall Nr. 45 war die Patientin vor Entfettung lymphknotennegativ, bei Entfettung wurde ein positiver lymphknoten gefunden. Nach Münchner Therapieschema (32) wäre für die relativ junge Patientin (48 Jahre) eine zusätzliche Cytostasebehandlung in Betracht gekommen. Die 5-Jahresüberlebensrate nach Fisher et al.

(13) wäre statistisch von 79 % auf 62 % gesunken.

Der gefundene Lymphknoten hatte eine Größe von 2 x 2 mm und ist in Abbildung 5 dargestellt.

E. Diskussion

Durch Entfettung des axillären Fettgewebes kann eine Zunahme der gefundenen Lymphknoten erzielt werden. Hartveit et al. (22), Morrow et al. (30) und Durkin et al. (9) fanden bei ihren Untersuchungen mit der Clearing-Methode nach Durkin (9) eine höhere Ausbeute an Lymphknoten als bei Palpation. Hartveit fand nach Entfettung bei insgesamt 37 Fällen 69 % mehr Gesamtlymphknoten und 21 % mehr metastatisch befallene; bei Morrow wurde die Gesamtzahl um 30 % erhöht, die metastatisch befallen waren ebenfalls erhöht (die genaue Anzahl ist aus der Arbeit nicht ersichtlich). Die Untersuchungen von Durkin (9) können nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden, da hierbei das Fettgewebe vor Entfettung palpatorisch nicht untersucht wurde, sondern nur entfettet wurde. Die hierbei erhaltenen Zahlen wurden verglichen mit denen der Jahre 1935-1950 des gleichen Instituts, als das axilläre Fettgewebe nur palpatorisch untersucht wurde (9). Darüberhinaus wurden auch Lymphknoten der interpectoralen und subclavikulären Region, die normalerweise nicht untersucht werden, untersucht. Trotzdem wird die hierbei erhaltene Anzahl von 50.3 Lymphknoten pro Fall, die Durkin (9) bei seinen Untersuchungen erzielt hatte, bei Palpation sicher nicht erreicht, so daß man davon ausgehen kann, daß es auch hierbei zu einer deutlich bes-

seren Ausbeute an Lymphknoten gekommen ist.

Auch die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse zeigen eine deutliche höhere Ausbeute an Lymphknoten, wobei in Serie A die Gesamtzahl um 16.7 % und in Serie B um 11.1 % erhöht wurde. Die Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten konnte in Serie A um 16,4 % und in Serie B um 7,8 % gesteigert werden (siehe Tab. 15). Diese Ergebnisse wurden jedoch nicht mit der Clearing-Methode, sondern mit der weniger zeit- und kostenaufwendigen Entfettung durch Aceton erreicht. Die prozentuale Steigerung ist im Gegensatz zu den anderen Arbeiten nicht so deutlich, obwohl bei dieser Methode Lymphknoten ab einer Größe von 1 x 1 mm sichtbar gemacht werden konnten. Inwieweit dies durch mehr zur Untersuchung gekommenes Fettgewebe, oder durch die Methode bedingt ist, kann aufgrund der fehlenden Daten über Größe der gefundenen Lymphknoten und Menge des Materials nicht gesagt werden, wahrscheinlich hängt dies mit der primären sorgfältigeren palapatorischen Untersuchung zusammen. Das palapatorische Ergebnis wurde aber ebenso wie in allen anderen Arbeiten übertroffen.

Eine Diskrepanz zeigt sich aber in der Größenverteilung der metastatisch befallenen Lymphknoten. Fisher et al. (13) und Geppert et al. (19) fanden den Großteil der Metastasen immer nur in den größten Knoten, wobei man annimmt, daß diese bei Palpation gefunden werden. Auch Hartveit et al. (22) kamen zu diesem Ergeb-

nis und fanden darüberhinaus, daß bei den zusätzlich nach Entfettung gefundenen Knoten die Metastasen wiederum in den Größten zu finden sind.

Die durchschnittliche Fläche eines Lymphknotens in dieser Arbeit beträgt im histologischen Präparat in Serie A 7.4 mm^2 und Serie B 14.8 mm^2 . In Serie A liegen dabei von neun metastatisch befallenen Lymphknoten sieben unterhalb des Durchschnitts und selbst unter Nichtberücksichtigung des Ausreissers von $10 \times 5 \text{ mm}$, der bei Palpation hätte gefunden werden müssen, finden sich bei einem Durchschnitt von $5,7 \text{ mm}^2$ noch fünf, daß heißt mehr als die Hälfte unterhalb des Durchschnitts. Bei Serie B sind auch unter Nichtberücksichtigung der beiden Ausreisser von 10×5 und $10 \times 6 \text{ mm}$ alle vier gefundenen positiven Lymphknoten unterhalb des Durchschnitts, zwei von diesen sind mit einer Größe von $1 \times 1 \text{ mm}$ die kleinsten überhaupt gefundenen lymphknoten beider Serien (siehe Abb. 8a und 8b im Anhang).

Auffallend ist darüberhinaus, daß in Serie A die Anzahl der positiven Lymphknoten proportional zur Gesamtzahl zeigt, so daß das Verhältnis Gesamtlymphknoten zu positiven Lymphknoten $1 : 1$ beträgt, in Gegensatz zu einem Verhältnis von $3 : 1$ bei Serie B und den Ergebnissen von Hartveit et al. (22). Da laut Fisher et

al. (13) die Metastasen in den größten Lymphknoten sind, müßte die Anzahl der negativen Knoten mehr ansteigen, als die der metastatisch befallenen, da die nach Entfettung erhaltenen Lymphknoten in der Regel die kleineren, der Palpation schlecht zugänglichen Lymphknoten sind und daher auch weniger Metastasen enthalten dürften. Die Aufmerksamkeit des Untersuchers sollte sich somit nicht nur auf die größeren Lymphknoten beschränken, da auch in kleinen Knoten bereits in größerer Zahl Metastasen sitzen können. Teilweise handelt es sich hierbei um Mikrometastasen, wie die Abb. 8 b im Anhang zeigt. Inwieweit Mikrometastasen als Metastasen zu werten sind, darüber gehen die Meinungen in der Literatur auseinander (siehe Grundmann (26), Nagel (26) und Fisher (16)).

Die Durchsicht der Gewebeschnitte die von allen Präparaten der Serie B gemacht wurden, zeigt, daß auch nach Entfettung nicht alle Lymphknoten erfaßt werden konnten. In fünf dieser Schnitte fand sich noch je ein Lymphknoten, diese waren alle tumorfrei. Da sich auch im entfetteten Gewebe immer noch unentdeckte Lymphknoten befinden können, liegt wohl daran, daß unter eine Größe von 1 x 1 mm die Knoten bei Palpation nicht mehr eindeutig von Gefäß- oder Bindegewebsteilen unterschieden werden können. Um auch diese Restknoten zu erfassen, wäre eine histologische Aufarbeitung des Restgewebes

erforderlich, was mit einem erheblichen Arbeitsaufwand verbunden wäre.

Um jedoch eine Methode, die mit einem zusätzlichen Kosten- und Zeitaufwand verbunden ist, routinemäßig anzuwenden, stellt sich die Frage nach der klinischen Konsequenz, daß heißt würde sich nach Anwendung bezüglich Prognose, Therapie oder der Genauigkeit der bisherigen Aussage (mindestens 10 Lymphknoten) etwas ändern, nur dann ist ein zusätzlicher Aufwand zu rechtfertigen.

Bei 67 Fällen diese Arbeit wären nur drei Fälle anders eingestuft worden. Bei den Fällen 10 und 37 waren vor Entfettung das Stadium N_{1-3} , nach Entfettung das Stadium N_4 . Therapeutische Konsequenzen hätten sich hieraus nicht ergeben. Die durchschnittliche tumorfreie 5-Jahresüberlebensrate wäre von 62 % auf 54.1 % gesenkt worden (16). Bei Fall Nr. 45 wurde aus einem lymphknotennegativen Fall ein lymphknotenpositiver Fall. Die relativ junge Patientin (48 Jahre) wäre nach Münchner Therapieschema (32) zusätzlich einer cytostatischen Therapie unterzogen worden. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Untersuchungen von Hartveit et al. (22) und Morrow et al. (30) überein, bei denen sich nach Entfettung des axillären Gewebes nur in einem von 37 Fällen, beziehungsweise in keinem Fall der Lymphknotenstatus änderte.

Bei der Frage nach zehn oder mehr gefundenen Lymphknoten wiesen nach Entfettung mehr Fälle die geforderte Mindestanzahl auf. So wurden vor Entfettung nur bei drei Fällen (12 %) der Serie A mindestens 10 Lymphknoten gefunden, nach Entfettung bei sechs Fällen (24 %), bei Serie B waren es vor Entfettung zehn Fälle (23,8 %), nach Entfettung zwölf Fälle (28.6 %) (siehe Tab. 16). Im Durchschnitt wurden nach Entfettung nur 7.2 Lymphknoten pro Fall gefunden. Hierin unterscheidet sich diese Fallzusammenstellung deutlich von den oben zitierten, bei denen bereits vor Entfettung mindestens doppelt so viele Lymphknoten gefunden wurden und die Mindestzahl von zehn fast immer erreicht wurde.

Da in dieser Arbeit trotz sorgfältiger pathologischer Aufarbeitung insgesamt in nur einem Viertel der Fälle die geforderte Mindestanzahl von zehn Lymphknoten erreicht wurde, ergibt sich der Verdacht, daß die verschiedenen Operateure das axilläre Fettgewebe nicht genau und ausreichend reserziert haben. Dies ist bei den sieben vom hiesigen Pathologischen Institut betreuten Operateuren, wie die Tab. 18 zeigt, sehr unterschiedlich. Nur ein Operateur hat im Durchschnitt die Zahl zehn genau erreicht und zwei mit 9.6 und 9.7. Dieser Durchschnitt wird durch bei einzelnen Fällen sehr hohe Zahlen verfälscht. Wichtig zu bemerken ist, daß der Operateur mit der höchsten Zahl

an gefundenen Lymphknoten in 2/3 der Fälle 10 Lymphknoten entfernt hat (insgesamt nur 3 Fälle). Die Operateure mit einer höheren Anzahl von Fällen erreichten in maximal 43.9 % die Anzahl von zehn Lymphknoten, ein Operateur erreichte diese Zahl in nur einem von 16 Fällen (16.3 %).

Die in Tab. 15 dargestellte Übersicht über die Anzahl der gefundenen Lymphknoten aufgeteilt nach Größe des entnommenen Fettgewebes zeigt, daß die Anzahl nicht mit der Volumenzunahme ansteigt. In der Größe von 200-250 cm³ wurden durchschnittlich 4.25 Lymphknoten gefunden, wohingegen in den weitaus kleineren Gewebestücken fast doppelt so viele gefunden wurden.

Es ist also nicht gewährleistet, daß man durch Entnahme von möglichst viel Fettgewebe eine dementsprechende höhere Zahl von Lymphknoten erhält, es müssen auch die anatomischen Gegebenheiten des Lymphabflusses beachtet werden.

Unsere Ergebnisse zeigen somit, daß die Entfettung des axillären Fettgewebes speziellen Fragestellungen vorbehalten sein sollte, da bei genauer Entnahme des Fettgewebes und bei sorgfältiger palpatorischer Aufarbeitung durch den Untersucher mit ausreichender Genauigkeit die Lymphknoten erfaßt werden können. Das Ergebnis deckt sich mit anderen auf diesem Gebiet gemachten Untersuchungen (Harveit et al. (22), Morrow

et al. (30)).

Sollte in absehbarer Zeit die bisher geforderte Mindestmenge von zehn Lymphknoten nicht mehr ausreichen und eine weitaus höhere Menge gefordert werden, wobei Fisher et al. (16) erste Untersuchungsergebnisse vorgelegt haben, so werden sicher Methoden zur Darstellung der axillären Lymphknoten mehr als heute zum Einsatz kommen. In besonderen Fällen ist dies bereits heute der Fall. Hierbei ist die Entfernung mit Aceton eine Methode um eine möglichst hohe Ausbeute an Lymphknoten zu erzielen. Im Gegensatz zur Clearing-Methode nach Durkin (9) ist die Methode mit Aceton weniger zeit- und kostenintensiv; der technische Aufwand ist vertretbar und die Methode läßt sich standardisieren.

Inwieweit in Zukunft immunhistochemische Methoden zur Darstellung von Lymphknotenmetastasen, und hierbei vor allem von Mikrometastasen eine Rolle spielen werden, läßt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig beantworten. Stosiek et al. (38) konnten anhand von immunhistochemischen Methoden bei insgesamt 228 untersuchten Lymphknoten bei 22 die bei der konventionellen histologischen Methode frei waren, Mikrometastasen nachweisen. Über die Bedeutung der Mikrometastasen werden weitere prospektive Studien entscheiden müssen, ein zusätzlich immunhistochemisch freier Lymphknoten bedeutet jedoch eine größere Sicherheit für die Patientin.

F. Zusammenfassung

Einer der Hauptindikatoren für die Prognose des Brustdrüsencarcinoms ist die Zahl der axillären Lymphknotenmetastasen (Lymphknotenstatus). Deshalb erwartet der Chirurg vom Pathologen eine genaue Aussage über die Gesamtzahl der gefundenen und der metastatisch befallenen Lymphknoten. Ziel der Arbeit war es festzustellen, ob die heute übliche und routinemäßig durchgeführte Untersuchung auf axilläre Lymphknoten ausreicht und hinreichend verlässlich ist für das Auffinden der axillären Lymphknoten. Eine Mindestanzahl von zehn Lymphknoten wird erwartet, um eine genaue Aussage zu machen, in unserem Untersuchungsgut wurde dies nur in 19.4 % der Fälle im vorliegenden Material erreicht. So stellte sich die Frage, ob diese Zahl durch Entfettung mit Aceton gesteigert werden kann.

Bei 67 Fällen wurden durch Palpation des fixierten Resektionsmaterials der Axilla 428 Lymphknoten gefunden, davon 106 metastatisch befallen.

Bei der hier durchgeführten Methode wurden nach Palpation und Entnahme der Lymphknoten das verbliebene axilläre Fettgewebe nacheinander in drei Acetonbäder gehängt und dort einer Temperatur von 30 Grad C je 60 Minuten belassen. Anschließend wurde das entfettete Gewebe visuell und palpatorisch auf weitere Lymphknoten untersucht.

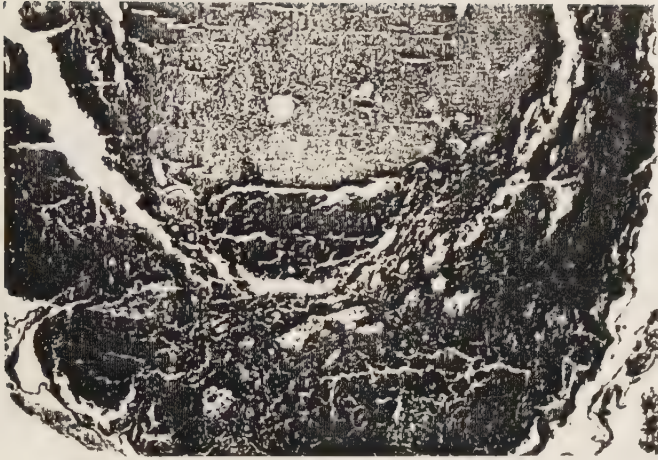
Es wurden hierbei zusätzlich 56 (+ 13.1 %), davon 13 (+ 12.2 %) metastatisch befallene Lymphknoten gefunden.

Lymphknoten konnten nach Entfettung ab einer Größe von 1 x 1 mm sichtbar gemacht werden. Die Forderung nach zehn oder mehr Lymphknoten wurde in zusätzlich fünf, insgesamt aber nur in 18 (25,9 %) von 67 Fällen erfüllt, womit die Abhängigkeit des Ergebnisses vom Operateur belegt ist.

Die zusätzlich gefundenen Lymphknoten hätten nach dem Münchner Therapieschema (32) in drei von 67 Fällen einen Einfluß auf die Prognose und in einem davon auf die Therapie gehabt. Es zeigte sich, daß bei sorgfältiger Resektion und genauer Aufarbeitung durch lamellierende Schnitte und anschließender Palpation des Fettgewebes ein ausreichender Lymphknotenstatus erzielt werden kann.

Die Entfettung ist sehr aufwendig und sollte besonderen Fragestellungen vorbehalten sein.

Abb.5



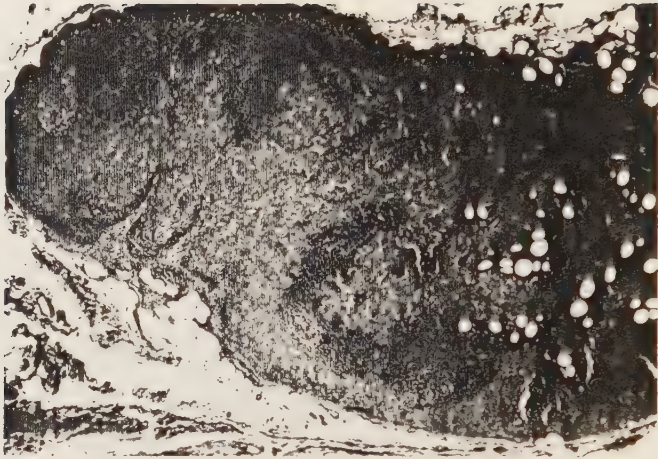
Fall Nr. 45, 48-jährige Patientin, mittelgradig
differenziertes Brustdrüsencarcinom

Kein Lymphknoten vor Entfettung

Ein Lymphknoten nach Entfettung (metastatisch befallen)

Der abgebildete Knoten hat eine Größe von 2 x 2 mm
im histologischen Präparat. Der Lymphknoten ist fast
vollständig von Tumor occupiert (heller, unterer Teil),
im Randbereich findet sich noch erhaltenes lymphatisches Gewebe.

Abb.6



Fall Nr. 15, 63-jährige Patientin, solides Brustdrüsen-
carcinom.

Acht Lymphknoten vor Entfettung (alle acht metastatisch
befallen)

Vier Lymphknoten zusätzlich nach Entfettung (davon drei
metastatisch befallen)

Die Originalgröße des Lymphknotens im histologi-
schen Präparat ist 4 x 2 mm. Der Knoten ist größten-
teils von Tumorgewebe durchsetzt (heller Bereich), nur
im Randbereich findet sich lymphatisches Gewebe.

Paraffin, Färbung: HE; Vergrößerung 40:1

Abb. 7a

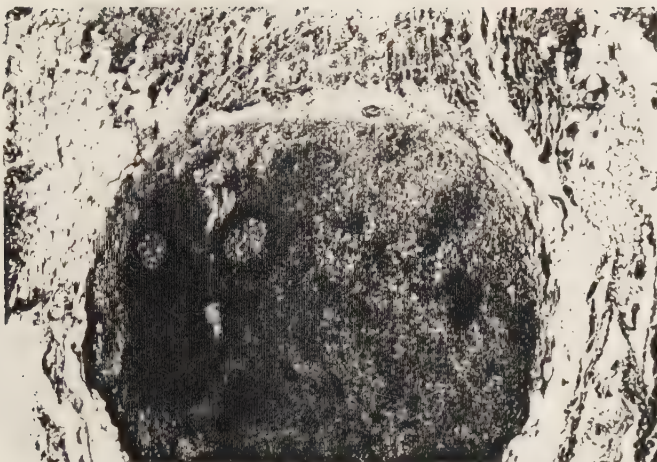
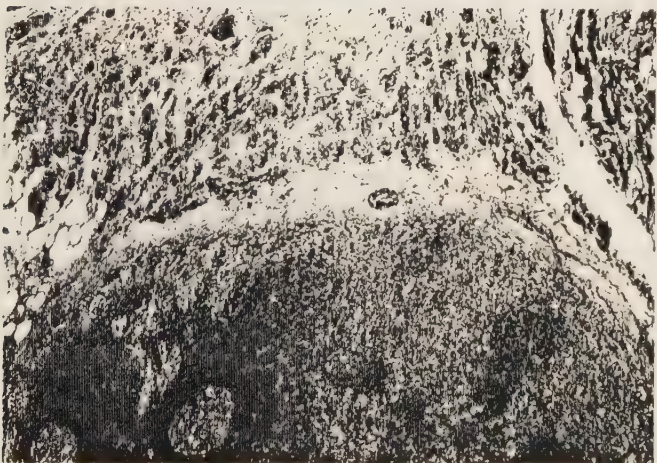


Abb. 7b



Fall Nr. 17, 71-jährige Patientin, solide gewachsenes, papilläres Adenocarcinom
Vor Entfettung sieben Lymphknoten (davon vier Metastasen)
nach Entfettung zusätzlich ein Lymphknoten (metastatisch befallen)

Die Originalgröße des Lymphknoten im histologischen Präparat ist 2 x 2 mm. Der Lymphknoten ist vollständig von Metastasen durchsetzt, die Vergrößerung (Abb. 7 b) zeigt, daß auch bereits das perinodale Gewebe von Tumor infiltriert ist.

Paraffin, Färbung: HE; Vergrößerung 40:1 (Abb. 7a) und 100:1 (Abb. 7 b)

Abb. 8a

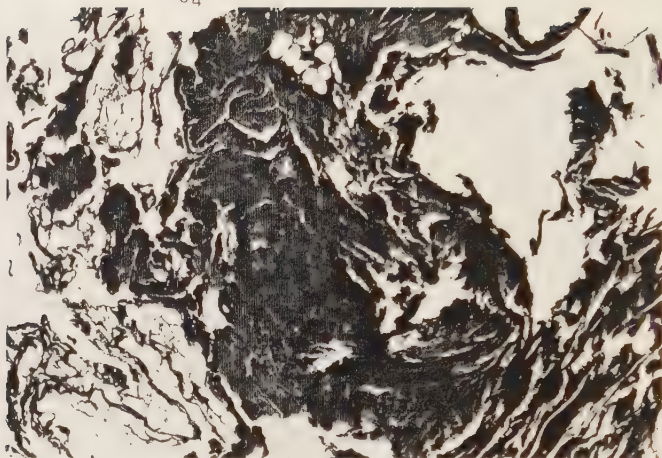
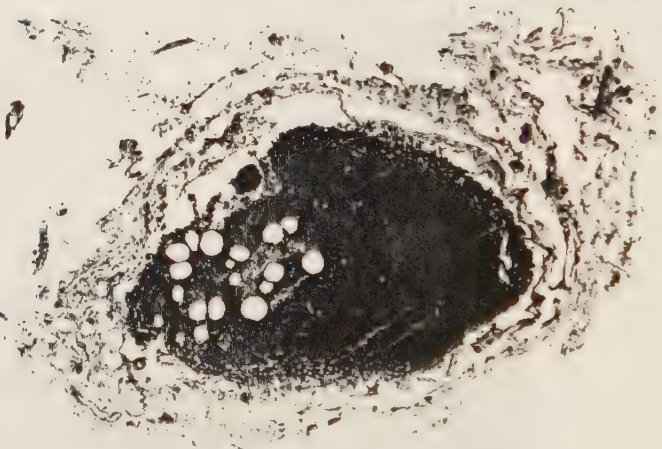


Abb. 8b



Fall Nr. 37, 48-jährige Patientin, solides Carcinom vom ductalen Typ.

Vor Entfettung vier Lymphknoten (davon zwei Metastasen)
Nach Entfettung zusätzlich zwei Lymphknoten beide
metastatisch befallen)

Die Originalgröße beider Knoten ist im histologischen Präparat 1 x 1 mm, Abb. 8 a zeigt einen vollständig von Tumorgewebe umgewandelten Lymphknoten, bei dem lymphatische Strukturen nicht mehr zu erkennen sind, Abb. 8 b zeigt im Randbereich eine Mikrometastase.

Paraffin, Färbung: HE, Vergrößerung 100:1 (Abb. 8 a und b)

Abb. 9



Fall Nr. 25, 53-jährige Patientin, mittelgradig differenziertes Brustdrüsencarcinom

Vor und nach Entfettung kein Lymphknoten.

Die Originalgröße des Knotens im histologischen Präparat ist 4 x 2 mm. Er erweist sich als ektopisches Drüsengewebe (sogenanntes Drüsenkörperchen). Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um dysontogenetische Heterotopien oder um rudimentäres Drüsengewebe der Mamma aus dem Gebiet der Milchleiste (1).

Paraffin, Färbung: HE; Vergrößerung 40:1

Literaturverzeichnis

- (1) BÄSSLER R.: Pathologie der Brustdrüse. In:
DOERR W., SEIFERT G., UEHLINGER E.: Spezielle
pathologische Anatomie. Band 11
Berlin - Heidelberg - New York: Springer Verlag 1978
- (2) BÄSSLER R.: Mamma. In.:
REMMELE W.: Pathologie, Band 3
Berlin - Heidelberg - New York - Tokio: Springer
Verlag 1984
- (3) BECKER N.; FRENTZEL-BEYME R., WAGNER G.: Tumor-
atlas der BRD.
Berlin - Heidelberg - New York: Springer Verlag 1984
- (4) BENDER H. G.: Gynäkologische Onkologie
Stuttgart - New York: Thieme Verlag 1984
- (5) BLOOM H. J. G.; RICHARDSON W. W.: Histologic grading
and prognosis in breast cancer. A Study of 1409
cases of which 359 have been followed for 15 years.
Br. J. Cancer 11: 359-377, 1957
- (6) BÖCKER W.: Morphologie und Biologie des Mammacarcinoms.
In: HERFARTH C.; BETZLER M.: Das Mammacarcinom.
Eine interdisziplinäre Situationsanalyse.
Basel - München - New York - Paris - London - New Delhi
Singapore - Tokio - Sydney: Karger Verlag, 1985
- (7) BOEDEFEELD E. A.: Bestandsaufnahme Krebsforschung
in der BRD. DFG Band III.
Boppard: Harald Boldt Verlag 1980
- (8) DENCK H.; KARRER K.: Chirurgische Onkologie
Weinheim: Edition Medizin 1984

- (9) DURKIN K; HAAGENSEN C. D.: An improved technique for the study of lymph nodes in surgical specimens. Annals of Surgery 191: 419 - 329, 1980

- (10) EDER M.: Die Metastasierung: Fakten und Probleme aus humanpathologischer Sicht.
IN: HÜBNER K: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (Metastasen) 68. Tagung. 1 - 11
Stuttgart - New York: G. Fischer Verlag, 1984

- (11) FEIG S. A., SCHWARTZ G. F.: Prognostic factors of breast neoplasms detected on screening by mammography and physical examination.
Radiology 133: 577 - 582, 1979

- (12) FISHER B.; RADVIN R. G.; AUSMAN R. K., SLACK N. H., MOORE G. E., NOER R. J., Cooperating Investigators: Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast. Results of a decade of cooperative investigations.
Annals of Surgery 168: 337 - 356, 1968

- (13) FISHER B., SLACK N. H., BORSS I. D. J. and Cooperating Investigators: Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis.
Cancer 24: 1071 - 1080, 1969

- (14) FISHER B., SLACK N. H.: Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma.
Surg. Gynecol. Obstetric. 131: 79 - 88, 1970

- (15) FISHER B.; WOLMARK N., BAUER M., REDMOND C., GEBHARDT M.: The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast.
Surg. Gynecol. Obstetric. 152: 765 - 772, 1981

- (16) FISHER B.; BAUER M.; WICKERHAM L.; REMOND C. K.;
FISHER E. R.: Relation of number of positive
lymph nodes to the prognosis of patients with
primary breast cancer.
Cancer 52: 1551 - 1557, 1983
- (17) FOURNIER D.v.; HOFFKEN W., JUNKERMANN H., BAUER M.,
KÜHN W.: Growth Rate of Primary Mammary Carcinoma
and its Metastases.
In: ZANDER J., BALTZER J.: Early Breast Cancer.
73 - 86
Berlin - Heidelberg - New York - Tokio:
Springer Verlag, 1985
- (18) FRICK H., LEONHARDT H., STARCK D.: Allgemeine
Anatomie, Spezielle Anatomie I.
Stuttgart: Thieme Verlag 1977
- (19) GEPPERT M., PAWLOWSKI Z.; BEINHOFER R.: Zur Frage
der Relevanz histologischer Befunde an axillären
Lymphknoten beim Mammacarcinom.
In: HÜBNER K.: Verhandlungen der Deutschen Gesell-
schaft für Pathologie (Metastasen). 68. Tagung.
272 - 276.
Stuttgart - New York: G. Fischer Verlag, 1984
- (20) GRUNDMANN E.: Die lymphogene Metastierung:
IN. HÜBNER K.: Verhandlungen der Deutschen Gesell-
schaft für Pathologie (Metastasen). 68. Tagung.
33 - 46.
Stuttgart - New York: G. Fischer Verlag, 1984
- (21) HÄHNEL R.; WOODINGS T., VIVIAN A. B.: Prognostic
value of estrogen receptors in primary breast cancer.
Cancer 44: 671 - 675, 1979
- (22) HARTVEIT F., SAMSONSEN G., TANGEN M., HALVORSEN
J. F.: Routine histological investigation of the
axillary nodes in breast cancer.
Clinical Oncology 8: 121 - 126, 1982

- (23) HERFARTH C.; BETZLER M.: Das Mammacarcinom. Eine interdisziplinäre Situationsanalyse.
Basel - München - New York - Paris - London - New Delhi - Singapore - Tokio - Sydney: Karger Verlag 1985
- (24) HILF R., FELDSTEIN M. L., GIBSON S. L., SAVLOV E. D.: The relative importance of estrogen receptor analysis as a prognostic factor for recurrence or response to chemotherapy in women with breast cancer. Cancer 45 : 1993 - 2000, 1990
- (25) HOLLEMANN-RICHTER: : Lehrbuch der organischen Chemie. Berlin - New York: W. de Gruyter Verlag 1961
- (26) HÜBNER K.: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (Metastasen). 68. Tagung
Rundtischgespräch über diagnostische Probleme der Metastasierung
Stuttgart - New York: G. Fischer Verlag,
164 -185, 1984
- (27) KOHNO K.; JAMAGUCHI T.: An experimental Study of the spread of tumor cells through the lymph node. Tohoku J. exp. Med. 27: 183 - 188, 1979
- (28) LENNERT K.: Die Lymphknoten der Axilla.
IN: UEHLINGER E.: Handbuch der speziellen Pathologie Band I, Teil 3.
Berlin - Heidelberg - New York, Springer Verlag, 1961
- (29) MEYER-BURG J., WILHELM U.: Die Lymphbahnen der Brustdrüse.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 31: 1043 - 1048, 1971
- (30) MORROW M., EVANS J., ROSEN P., KINNE D. W.: Does clearing of axillary lymph nodes contribute to accurate staging of breast carcinoma?
Cancer 53: 1329 - 1332, 1984

- (31) RICH M.A., FURMANSKI P.; BROOKS S. C., the Breast Cancer Prognostic Study Surgery and Pathology Associates: Prognostic value of estrogen receptor determinations in patients with breast cancer. Cancer Res. 38: 4296 - 4298, 1978
- (32) SAUER H., ALBRECHT M.: Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Nachsorge der Mammacarcinome. Gräffelfing: Demeter Verlag, 1983
- (33) SAUER R.: Neue Aspekte der Diagnostik und Therapie des Mammacarcinoms. München: W. Zuckerschwerdt Verlag, 1981
- (34) SAY S., DONEGAN W. L.: Invasive carcinoma of the breast. Prognostic significance of tumor size and involved axillary lymph nodes. Cancer 34: 468, 1974
- (35) SCHMIDT-MATHIESSEN: Gynäkologie Onkologie. Stuttgart - New York: Schattauer Verlag, 1982
- (36) SMITH J. A.; GAMEZ-ARUJO J. J., GALLAGHER H. S., WHITE E. C., Mc BRIDE C. M.: Carcinoma of the breast. Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. Cancer 39: 572 - 582, 1977
- (37) SPIESSL B.; HERMANEK P., SCHEIBE O.; WAGNER G.: TNM - ATLAS Berlin - Heidelberg - New York - Tokio: Springer Verlag 1985
- (38) STOSIEK P.; KASPER M.; GOERTCHEN R.; KARSTEN U.: Metastasenachweis bei Mammacarcinom. Der Pathologe Band 7, Heft 6: 324 - 326, 1986

- (39) TURNER-WARWICK R. T.: The lymphatics of the Breast.
British Journ. Surg. 46: 574 - 582, 1959
- (40) VERONESI U.; ZUCALI R., LUINI A., BELLI F., CRISPINO S.,
MERSON M.; Conservative Treatment of Breast Cancer
with the "OU.A.R.T." Technique
IN: ZANDER J.; BALZER J.; Early Breast Cancer
264 - 270.

Berlin - Heidelberg - New York - Tokio:
Springer Verlag, 1985

Danksagungen:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. M. Büsing, für die Überlassung des Themas, für seine kritischen Ratschläge und sehr wertvollen Anregungen und Diskussionen.

Weiterhin schulde ich Dank Herrn Prof. Dr. M. Eder für die akademische Betreuung im Rahmen der Fakultät.

Des weiteren danke ich den Mitarbeiterinnen des histologischen Labors für die Erstellung der histologischen Präparate.

Lebenslauf

Am 13. April 1953 wurde ich, Helmut König als zweiter Sohn des Textilkaufmanns Ludwig König und dessen Ehefrau Elisabeth, geborene Walter, in Pfaffenhofen an der Ilm geboren. Meine Eltern ließen mich auf das römisch-katholische Bekenntnis taufen.

Von 1959 bis 1965 besuchte ich die Volksschule in Pfaffenhofen. Anschließend trat ich in die Staatliche Realschule in Pfaffenhofen ein, die ich 1969 mit der mittleren Reife abschloß. Von 1971 bis 1973 besuchte ich das Technikum für Textilindustrie in Reutlingen, wo ich 1973 als staatlich geprüfter Textiltechniker abschloß; anschließend trat ich in die elterliche Firma ein. Von 1977 bis 1979 besuchte ich den technischen Zweig der Staatlichen Berufsoberschule in Scheyern, die ich 1979 mit dem allgemeinen Abitur abschloß.

Im Wintersemester 1979 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach vier Semestern legte ich im Sommer 1981 die ärztliche Vorprüfung nach der Approbationsordnung für Ärzte ab, nach weiteren zwei Semestern den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung, im August 1984 den zweiten Abschnitt und im November 1985 den letzten Abschnitt.

Die Approbation als Arzt erfolgte am 18. November 1985.

Seit 1. Dezember 1985 bin ich als Assistensarzt am
Institut für Pathologie des Klinikums Ingolstadt
tätig.

